

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2002 年 4 月 11 日 (11.04.2002)

PCT

(10) 国際公開番号  
WO 02/28844 A1

(51) 国際特許分類: C07D 263/32, 277/26, 413/12, 417/04, 417/12, 417/14, A61K 31/421, 31/422, 31/426, 31/427, A61P 9/04, 11/00, 13/12, 19/02, 29/00, 35/00, 43/00

(74) 代理人: 山内秀晃, 外(YAMAUCHI, Hideaki et al.); 〒553-0002 大阪府大阪市福島区鷺洲5丁目12番4号 塩野義製薬株式会社 知的財産部 Osaka (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/08507

(22) 国際出願日: 2001 年 9 月 28 日 (28.09.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:  
特願2000-298199 2000 年 9 月 29 日 (29.09.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 塩野義製薬株式会社 (SHIONOGI & CO., LTD.) [JP/JP]; 〒541-0045 大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号 Osaka (JP).

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

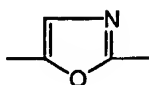
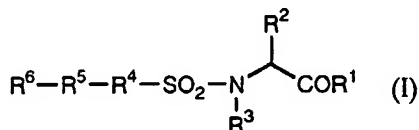
添付公開書類:

— 国際調査報告書

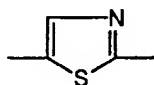
2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: THIAZOLE OR OXAZOLE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: チアゾールおよびオキサゾール誘導体



(II)



(III)

(57) Abstract: Compounds of the general formula (I), their optical isomers or prodrugs, pharmaceutically acceptable salts of the compounds, the isomers, or the prodrugs, or solvates of the same; and metalloprotease inhibitors containing the compounds, the optical isomers, the prodrugs, the salts, or the solvates: (I) wherein R<sup>1</sup> is hydroxyl or the like; R<sup>2</sup> is optionally substituted lower alkyl or the like; R<sup>3</sup> is hydrogen or the like; R<sup>4</sup> is optionally substituted arylene or the like; R<sup>5</sup> is a group of formula (II) or (III); (III) and R<sup>6</sup> is optionally substituted aryl or the like.

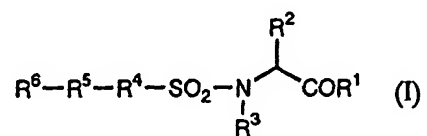
/続葉有/

WO 02/28844 A1

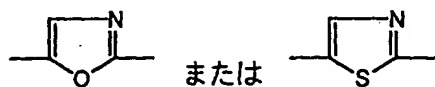


(57) 要約:

一般式 (I) :



(式中、 $R^1$ はヒドロキシ等； $R^2$ は置換されていてもよい低級アルキル等； $R^3$ は水素原子等； $R^4$ は置換されていてもよいアリレン等；  
 $R^5$ は式：



で表わされる基；

$R^6$ は置換されていてもよいアリール等)で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物およびそれらを含むメタロプロテアーゼ阻害剤。

## 明細書

## チアゾールおよびオキサゾール誘導体

## 5 技術分野

本発明は、チアゾールおよびオキサゾール誘導体およびそれらを含有するメタロプロテアーゼ阻害剤に関する。

## 背景技術

10 細胞外マトリックスは、コラーゲン、フィブロネクチン、ラミニン、プロテオグリカン等から構成され、組織支持機能、細胞の増殖、分化、接着等の役割を持つ。細胞外マトリックスの分解には、活性中心に金属イオンを含むプロテアーゼであるメタロプロテアーゼ、特にマトリックスメタロプロテアーゼ（MMP）が  
15 で多くのファミリーが報告され、本来の生理条件下では成長、組織改革等に作用している。しかし、組織破壊や繊維化を伴う各種病態（変形性関節炎、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周病、腫瘍の転移又は浸潤、ウイルス感染症（HIV感染症））では病態の進行と前記酵素の発現（活性）上昇が相関していることが報告されている。

20 オキサゾールを有するスルホンアミド誘導体が、WO 99 / 0 4 7 8 0 に記載されている。

MMP阻害作用を有するスルホンアミド誘導体が、WO 97 / 2 7 1 7 4、WO 99 / 4 7 8 0 等に記載されている。

## 25 発明の開示

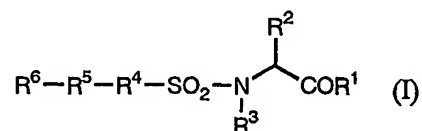
MMPの活性を阻害し得るならば、その活性に起因または関連する前記病態の改善、あるいは進行の防止に大きく寄与すると考えられ、MMP阻害剤の開発が

望まれている。

本発明者らは以上の点に鑑み、鋭意検討を重ねた結果、ある種の新規なオキサジアゾール環またはチアゾール環を有するスルホンアミド誘導体が、複数のMMPに対し強いMMP阻害活性を示すことを見出した。

5 本発明者らは、以下の本発明を完成した。

本発明は、I)一般式(I)：



(式中、 $\text{R}^1$ は $\text{NHOH}$ 、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

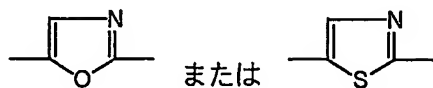
10  $\text{R}^2$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

$\text{R}^3$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリール

15 または置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

$\text{R}^4$ は置換されていてもよいアリレン、または置換されていてもよいヘテロアリレン；

$\text{R}^5$ は式：



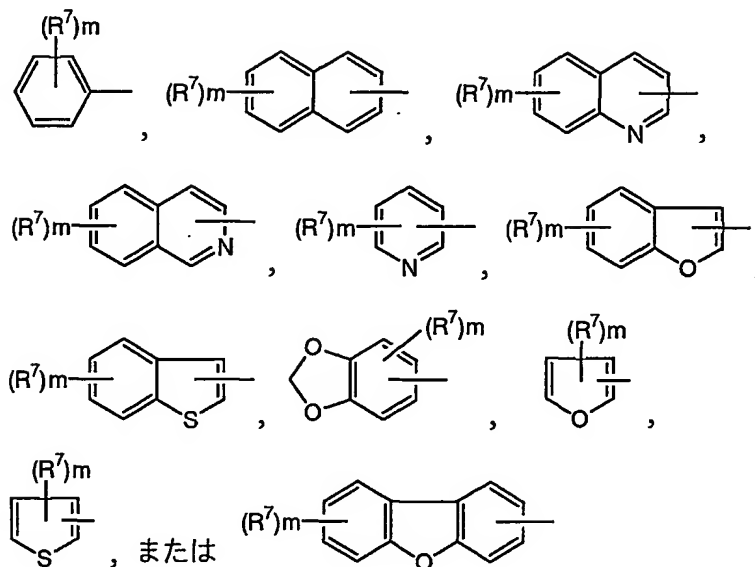
20 で表わされる基；

$\text{R}^6$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複素環基；ただし、 $\text{R}^4$ がチオフェン-2, 5-ジイルおよび $\text{R}^6$ が置換されていてもよいフェニルである場合は、 $\text{R}^6$ はチアゾール-2, 5-ジイルである)で示される化合物、その光学活性体、そのプロド

ラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物、に関する。

さらに詳しくは、以下の I I ) ~ X V I ) に関する。

I I )  $R^6$  が式：



5

( $R^7$  はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、アシル、ニトロ、シアノ、または置換されて

10 いてもよいアミノ；

$m$  は 0、1、2、または 3) で表わされる基である I) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

15 I I I )  $R^1$  がヒドロキシである I) または I I ) 記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

I V )  $R^2$  がカルボキシ、カルバモイルもしくは低級アルキルチオで置換されていてもよい低級アルキル、ヒドロキシで置換されていてもよいアリール、ヒドロキ

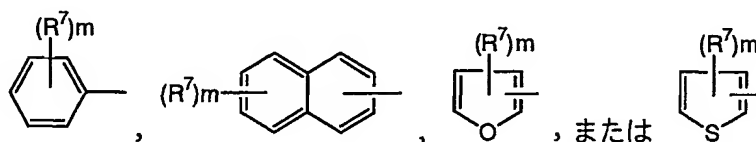
シで置換されていてもよいアルキル、またはヒドロキシで置換されていてもよいヘテロアリアルキル、または水素原子である I) ~ I I I) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

- 5 V)  $R^2$  が水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル、インドール-3-イルメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、2-メチルチオエチル、4-ヒドロキシベンジル、または(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルである I) ~ I V) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。
- 10 V I)  $R^3$  が水素原子である I) ~ V) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

V I I)  $R^4$  が 1, 4-フェニレンまたは 2, 5-チオフェンジイルである I) ~ V I) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくは

- 15 はそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

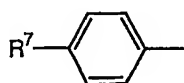
V I I I)  $R^6$  が式：



(式中、 $R^7$  および  $m$  は前記と同意義)

- で表わされる基である I) ~ V I I) のいずれかに記載の化合物、その光学活性
- 20 体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

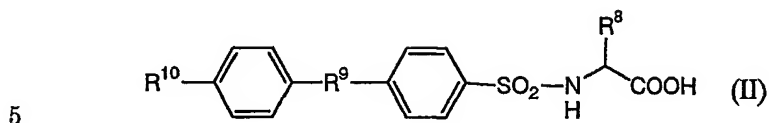
I X)  $R^6$  が式：



( $R^7$  は前記と同意義)

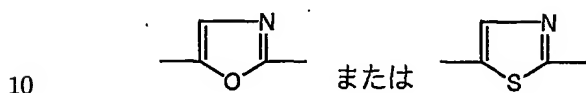
で表わされる基である I) ~ V I I I) のいずれかに記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X) 一般式 (I I) :



(式中、R<sup>8</sup>は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、2-メチルチオエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、またはインドール-3-イルメチル；

R<sup>9</sup>は式：

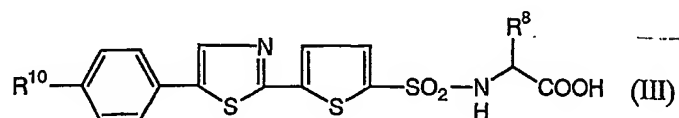


で表わされる基；

R<sup>10</sup>は水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、アシル、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキシ)で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

15

X I) 一般式 (I I I) :



(式中、R<sup>8</sup>は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、2-メチルチオエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、またはインドール-3-イルメチル；

20

R<sup>10</sup>は水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、アシル、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキ

シ)で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

X I I) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

- 5 X I I I) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

X I V) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

- X V) メタロプロテアーゼに起因または関連する疾患を治療するための医薬を製造するための I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物の使用。

X V I) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物のメタロプロテアーゼに起因または関連する疾患を治療する方法。

- X V I I) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する癌  
15 の治療または予防剤。

X V I I I) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する腎炎の治療または予防剤。

X I X) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する変形性関節症の治療または予防剤。

- 20 X X) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する心不全の治療または予防剤。

X X I) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する関節リウマチの治療または予防剤。

- X X I) I) ~ X I) のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する慢性閉塞性肺疾患  
25 の治療または予防剤。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルキ



ル」なる用語は、炭素原子数 1～8 の直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、イソペンチル、*neo*-ペンチル、*n*-ヘキシル、イソヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル  
5 等が挙げられる。好ましくは、C 1～C 6 アルキルが挙げられる。さらに好ましくは、C 1～C 3 アルキルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「低級アルケニル」とは、炭素原子数が 2～8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の二重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含する。例えば、ビニル、アリル、プロベニル、クロトニル、イソペンテニル、種々のブテニル異性体等が挙げられる。好ましくは、C 2～C 6 アルケニルが挙げられる。さらに好ましくは、C 2～C 4 アルケニルが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキニル」とは、炭素原子数が 2～8 個であり、1 個もしくは 2 個以上の三重結合を有する、直鎖または分枝鎖の 1 価の炭化水素基を包含し、二重結合を有していてもよい。例えば、エチニル、2-プロピニル、3-ブチニル、4-ペンチニル、5-ヘキシニル、6-ヘプチニル、7-オクチニル  
15 等が挙げられる。好ましくは、C 2～C 6 アルキニルが挙げられる。さらに好ましくは、C 2～C 4 アルキニルが挙げられる。

本明細書中、「シクロアルキル」とは、炭素原子数が 3～8 個であるシクロアルキルを包含する。例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。好ましくは C 3～C 6 シクロアルキルが挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アリール」とは、単環状もしくは縮合環状芳香族炭化水素を包含する。例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、アントリル等が挙げられる。  
25

R<sup>2</sup>における「アリール」としてはフェニルが好ましい。

R<sup>3</sup>における「アリール」としてはフェニルが好ましい。

R<sup>6</sup>における「アリール」としてはフェニル、1-ナフチル、2-ナフチルが好ましい。

本明細書中、「アラルキル」とは、前記「低級アルキル」に前記「アリール」が1またはそれ以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。

- 5 例えば、ベンジル、フェニルエチル（例えば、2-フェニルエチル等）、フェニルプロピル（例えば、3-フェニルプロピル等）、ナフチルメチル（例えば、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等）、アントリルメチル（例えば、9-アントリルメチル等）等が挙げられる。好ましくは、ベンジル、フェニルエチルが挙げられる。
- 10 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ヘテロアリール」とは、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む5～6員の芳香環を包含し、これはシクロアルキル、アリール、非芳香族複素環、もしくは他のヘテロアリールと縮合していてもよく、これらは可能な全ての位置で縮合しうる。例えば、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、
- 15 ル、3-ピロリル）、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、イミダゾリル（例えば、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル）、イソチアゾリル（例えば、3-イソチアゾリル）、イソオキサゾリル（例えば、3-イソオキサゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル）、
- 20 チアゾリル（例えば、2-チアゾリル）、ビリジル（例えば、2-ビリジル、3-ビリジル、4-ビリジル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル）、テトラゾリル（例えば、1H-テトラゾリル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾリル）、チアジアゾリル（例
- 25 えば、1, 3, 4-チアジアゾリル）、インドリジニル（例えば、2-インドリジニル、6-インドリジニル）、イソインドリル（例えば、2-イソインドリル）、インドリル（例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル）、イ

- ンダゾリル（例えば、3-インダゾリル）、ブリニル（例えば、8-ブリニル）、  
キノリジニル（例えば、2-キノリジニル）、イソキノリル（例えば、3-イソ  
キノリル）、キノリル（例えば、2-キノリル、5-キノリル）、フタラジニル  
（例えば、1-フタラジニル）、ナフチリジニル（例えば、2-ナフチリジニル）、  
5 キノキサニル（例えば、2-キノキサニル）、キナゾリニル（例えば、2-キナ  
ゾリニル）、シンノリニル（例えば、3-シンノリニル）、プテリジニル（例え  
ば、2-プテリジニル）、カルバゾリル（例えば、2-カルバゾリル、3-カル  
バゾリル）、フェナントリジニル（例えば、2-フェナントリジニル、3-フェ  
ナントリジニル）、アクリジニル（例えば、1-アクリニル、2-アクリニ  
10 ル）、ジベンゾフラニル（例えば、1-ジベンゾフラニル、2-ジベンゾフラ  
ニル）、ベンゾイミダゾリル（例えば、2-ベンゾイミダゾリル）、ベンゾイソキ  
サゾリル（例えば、3-ベンゾイソキサゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、  
2-ベンゾオキサゾリル）、ベンゾオキサジアゾリル（例えば、4-ベンゾオキ  
サジアゾリル）、ベンゾイソチアゾリル（例えば、3-ベンゾイソチアゾリル）、  
15 ベンゾチアゾリル（例えば、2-ベンゾチアゾリル）、ベンゾフリル（例えば、  
3-ベンゾフリル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）、ベンゾ  
ジオキサニル（例えば、5-ベンゾジオキサニル）等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「ヘテロアリール」としては、インドリル、イミダゾリル等が好ま  
しい。

- 20 R<sup>3</sup>における「ヘテロアリール」としては、ピリジル、チエニル、フリル、イミ  
ダゾリル等が好ましい。

- R<sup>6</sup>における「ヘテロアリール」としては、キノリル（例えば、2-キノリル）、  
ピリジル（例えば、3-ピリジル）、ベンゾフラニル（例えば、2-ベンゾフラ  
ニル）、ベンゾチエニル（例えば、2-ベンゾチエニル）、ジベンゾフラニル、  
25 イソキノリル（例えば、3-イソキノリル）、チエニル（例えば、2-チエニル）、  
フリル（例えば、2-フリル）、ベンゾジオキサニル等が好ましい。

本明細書中、「ヘテロアリールアルキル」とは、前記「低級アルキル」の任意

の位置に前記「ヘテロアリアル」が1または2以上置換したもので、これらは可能な全ての位置で置換しうる。例えば、チアゾリルメチル（例えば、4-チアゾリルメチル）、チアゾリエチル（例えば、5-チアゾリル-2-エチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、ベンゾチアゾール-2-イルメチル）、インド  
 5 リルメチル（例えば、インドール-3-イルメチル）、イミダゾリルメチル（例えば、4-イミダゾリルメチル）、ベンゾチアゾリルメチル（例えば、2-ベンゾチアゾリルメチル）、インダゾリルメチル（例えば、1-インダゾリルメチル）、ベンゾトリアゾリルメチル（例えば、1-ベンゾトリアゾリルメチル）、ベンゾキノリルメチル（例えば、2-ベンゾキノリルメチル）、ベンゾイミダゾリルメ  
 10 チル（例えば、2-ベンゾイミダゾリルメチル）、ピリジルメチル（例えば、4-ピリジルメチル）等が挙げられる。

R<sup>2</sup>における「ヘテロアリアルアルキル」としては、インドリルメチル（例えば、インドール-3-イルメチル）、イミダゾリルメチル（例えば、イミダゾール-5-イルメチル）等が挙げられる。

15 本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「非芳香族複素環」なる用語は、任意に選ばれる、酸素原子、硫黄原子又は窒素原子を環内に1個以上含む非芳香族の5～7員環またはそれらが2個以上縮合した環を包含する。例えば、ピロリジニル（例えば、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル）、ピロリニル（例えば、3-ピロリニル）、イミダゾリジニル（例えば、2-イミ  
 20 ダゾリジニル）、イミダゾリニル（例えば、イミダゾリニル）、ピラゾリジニル（例えば、1-ピラゾリジニル、2-ピラゾリジニル）、ピラゾリニル（例えば、ピラゾリニル）、ピベリジニル（例えば、ピベリジノ、2-ピベリジニル）、ピベラジニル（例えば、1-ピベラジニル）、インドリニル（例えば、1-インドリニル）、イソインドリニル（例えば、イソインドリニル）、モルホリニル（例えば、  
 25 モルホリノ、3-モルホリニル）、4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-[1, 8]ナフチリジン、1, 3-ベンゾジオキソリル等が挙げられる。

R<sup>6</sup>における「非芳香族複素環」としては、ピラゾリジニル、ピペリジル、ピロリニル、モルホリニル、1, 3-ベンゾジオキソリル等が好ましい。

本明細書中、「アリレン」とは、前記「アリール」から誘導される2価基を意味する。例えば、フェニレン、ナフチレン等が挙げられる。さらに詳しくは、1, 2-フェニレン、1, 3-フェニレン、1, 4-フェニレン等が挙げられる。好ましくは1, 4-フェニレンが挙げられる。

本明細書中、「ヘテロアリレン」とは、前記「ヘテロアリール」から誘導される2価基を意味する。例えば、チオフエンジイル、フランジイル、ピリジンジイル等が挙げられる。好ましくは、2, 5-チオフエンジイル、2, 5-フランジイル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「アシル」なる用語は、アルキル部分が前記「低級アルキル」であるアルキルカルボニルまたはアリール部分が前記「アリール」であるアリールカルボニルを包含する。例えば、アセチル、プロピオニル、ベンゾイル等が挙げられる。「低級アルキル」および「アリール」は後述のそれぞれの置換基によって置換されていてもよい。

本明細書中、「ハロゲン」とはフッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。好ましくは、フッ素、塩素、および臭素が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシ」としては、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシ、イソブチルオキシ、sec-ブチルオキシ、tert-ブチルオキシ等が挙げられる。好ましくは、メチルオキシ、エチルオキシ、n-プロピルオキシ、イソプロピルオキシ、n-ブチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルチオ」としては、メチルチオ、エチルチオ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルケニルオキシ」としては、ビニルオキシ、アリルオキシ、プロペニルオキシ、クロトニルオキシ、イソペンテニルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルオキシカルボニル」としては、メチルオキシカルボニル、エチルオキシカルボニル、n-プロピルオキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル等が挙げられる。

本明細書中、単独でもしくは他の用語と組み合わせて用いられる「ハロ低級アルキル」なる用語は、前記ハロゲンによって1～8個所、好ましくは1～5個所置換された前記「低級アルキル」を包含する。例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロエチル、トリフルオロエチル、ジクロロエチル、トリクロロエチル等が挙げられる。好ましくは、トリフルオロメチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロ低級アルキルオキシ」としては、トリフルオロメチルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「低級アルキルスルホニル」としては、メチルスルホニル、エチルスルホニル等が挙げられる。好ましくはメチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「アシルオキシ」としては、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ベンゾイルオキシ等が挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ」とは、アミノまたは前記「低級アルキル」、「アラルキル」、「ヘテロアリーラルキル」、もしくは前記「アシル」で1または2個所置換されているアミノを包含する。例えば、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、ベンジルアミノ、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等が挙げられる。好ましくはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルメチルアミノ、ジエチルアミノ、アセチルアミノが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよいアミノカルボニル」としては、アミノカルボニル、メチルアミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニル、エチルメチルアミノカルボニル、ジエチルアミノカルボニル等が挙げられる。好ましくは、アミノカルボニル、ジメチルアミノカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい低級アルキル」における置換基としては、シクロアルキル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキル

チオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基、アリールオキシ（例えば、フェニルオキシ）、アラ  
5 キルオキシ（例えば、ベンジルオキシ）、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ基、置換されていてもよいウレイド、カルバモイル等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

$R^2$ における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、カルボキシ、カルバモイル、低級アルキルチオ、ヒドロキシ、低級アルキルオキシが好  
10 ましい。

$R^3$ における「置換されていてもよい低級アルキル」の置換基としては、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、置換されていてもよい非芳香族複素環基が好ましい。

本明細書中、「置換されていてもよいアリレン」、「置換されていてもよいヘテロアリレン」、「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよい  
15 ヘテロアリール」、「置換されていてもよい非芳香族複素環基」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」、および「置換されていてもよいウレイド」における置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニ  
20 トロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよい非芳香族複素環、置換されていてもよいアラルキル、低級アルキルスルホニル、グアニジノ、アゾ  
25 基、または置換されていてもよいウレイド、カルバモイル、低級アルケニルオキシ等が挙げられる。これらは、全ての可能な位置で1個以上置換しうる。

$R^4$ における「置換されていてもよいアリレン」および「置換されていてもよい

「ヘテロアリレン」の置換基としては、ハロゲン、ニトロ、シアノ、低級アルキルオキシ等が挙げられる。非置換の「アリレン」および「ヘテロアリレン」が好ましい。

R<sup>2</sup>における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシで置換されていてもよいアリールが好ましい。

R<sup>3</sup>における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいアリールが好ましい。

R<sup>6</sup>における「置換されていてもよいアリール」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。好ましい置換基としては、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、アシル、ニトロ、シアノ、



または置換されていてもよいアミノが挙げられる。低級アルキル、低級アルキル  
オキシ、ハロゲン、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノで置換され  
ていてもよいアリールが好ましい。

R<sup>2</sup>における「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、置換  
5 されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、  
低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シア  
ノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級  
アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカ  
ルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシまたはハロゲンで  
10 置換されていてもよいヘテロアリールが好ましい。

R<sup>3</sup>における「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、置換  
されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、  
低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シア  
ノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級  
15 アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカ  
ルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシ、低級アルキルオ  
キシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいヘテロアリー  
ルが好ましい。

R<sup>6</sup>における「置換されていてもよいヘテロアリール」の置換基としては、置換  
20 されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキ  
ニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、メルカプト、  
低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、低  
級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置  
換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、  
25 アシルオキシ等が挙げられる。好ましい置換基としては、ハロゲン、低級アルキ  
ル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、  
低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、カ

ルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、アシル、ニトロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノが挙げられる。低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノで置換されていてもよいヘテロアリールが好ましい。

- 5      $R^2$ における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシで置換されていてもよいアリールが好ましい。

- 15      $R^3$ における「置換されていてもよいアラルキル」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいアラルキルが好ましい。

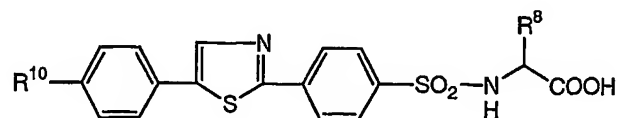
- 20      $R^2$ における「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ハロゲンまたはヒドロキシで置換されていてもよいヘテロアリールアルキルが好ましい

25      $R^3$ における「置換されていてもよいヘテロアリールアルキル」の置換基として

は、置換されていてもよい低級アルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよい  
 5 アミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、ハロゲン、またはハロ低級アルキルで置換されていてもよいヘテロアリールアルキルが好ましい。

$R^6$ における「置換されていてもよい非芳香族複素環基」の置換基としては、置換されていてもよい低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アル  
 10 キニル、ヒドロキシ、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、メルカプト、低級アルキルチオ、ハロゲン、ニトロ、シアノ、カルボキシ、カルバモイル、低級アルキルオキシカルボニル、ハロ低級アルキル、ハロ低級アルキルオキシ、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノカルボニル、アシル、アシルオキシ等が挙げられる。好ましい置換基としては、ハロゲン、低級アルキ  
 15 ル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキルオキシカルボニル、カルバモイル、アシル、ニトロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノが挙げられる。低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロゲン、低級アルキルチオ、置換されていてもよいアミノで置  
 20 換されていてもよい非芳香族複素環基が好ましい。

本発明化合物は複数のMMP（例えば、MMP-2、MMP-8、MMP-9、MMP-12、MMP-13）に対して優れた阻害活性を有するが、特に以下に示す構造を有する化合物が好ましい。



25 （式中、 $R^8$ は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、カルボキシメチル、

カルボキシエチル、2-メチルチオエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、  
またはインドール-3-イルメチル、 $R^{10}$ は水素原子、ハロゲン、低級アルキル、  
低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、アシル、ニトロ、シアノ、置換されて  
いてもよいアミノ、またはヒドロキシ)

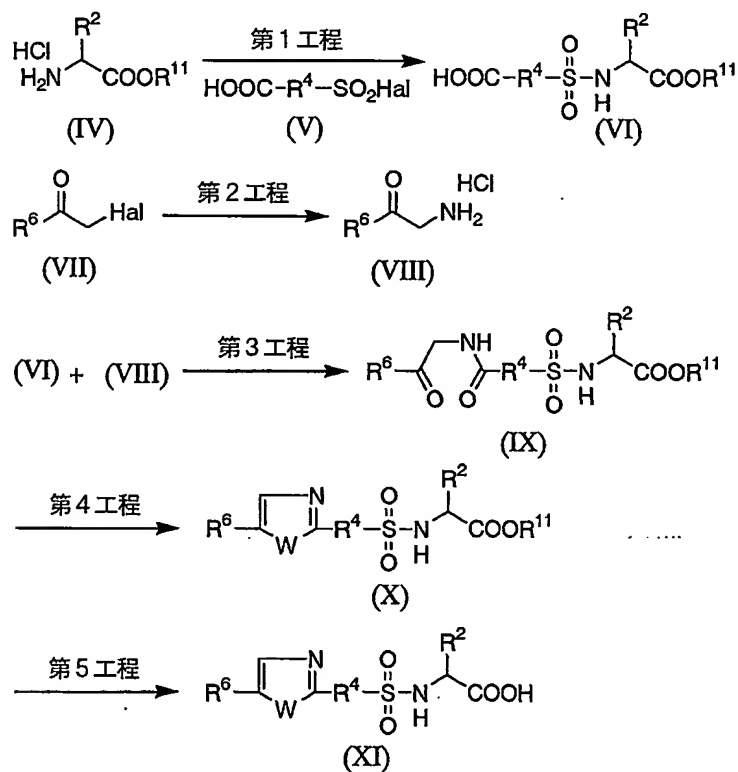
5

発明を実施するための最良の形態

本発明化合物(I)は、WO 97/27174、WO 99/4780等に記載  
されている方法に従って合成することができる。以下に詳しく説明する。

A法

- 10 一般式(I)で表わされる化合物は、例えば、以下のように合成することがで  
きる。



( $R^2$ 、 $R^4$ 、および $R^6$ は前記と同意義、 $R^{11}$ はカルボキシル基の保護基、Hal  
はそれぞれ独立してハロゲン、Wは酸素原子または硫黄原子)

- 15 (第1工程)

WO 97/27174に記載のA法第1工程と同様の方法で合成することができる。

(第2工程)

化合物(VII)をクロロホルム、塩化メチレン等の溶媒に溶解し、ヘキサメチレンテトラミン等のアミン類を加え、0℃～60℃、好ましくは10℃～40℃で1～48時間、好ましくは10～30時間攪拌する。生じた第4級アンモニウム塩をメタノール、エタノール等の溶媒に懸濁し、濃塩酸を加え0℃～60℃、好ましくは10℃～40℃で1～48時間、好ましくは10～30時間攪拌することにより第一級アミン塩酸塩(VIII)を得ることができる。

10 (第3工程)

化合物(VI)およびジメチルホルムアミドを塩化メチレン等の溶媒に懸濁し、-30℃～20℃、好ましくは-10℃～5℃で塩化オキサリル等のハロゲン化剤を加え10分～3時間、好ましくは30分～2時間攪拌し、化合物(VI)の酸ハロゲン化物を生成させる。化合物(VIII)およびピリジン若しくはN-メチルモルホリンを塩化メチレン等の溶媒に懸濁する。この懸濁液に、上記で調製した酸ハロゲン化物を含む溶液を-30℃～30℃、好ましくは-10℃～10℃で加え、0℃～50℃、好ましくは10℃～40℃で1～24時間、好ましくは2～5時間攪拌し、化合物(IX)を得ることができる。

(第4工程)

20 Wが酸素原子である化合物を合成する場合は、化合物(IX)をオキシ塩化リンに懸濁し、70℃～150℃、好ましくは90℃～120℃で1～5時間、好ましくは1～2時間攪拌することにより化合物(X)を得ることができる。

Wが硫黄原子である化合物を合成する場合は、化合物(IX)をテトラヒドロフラン等の溶媒に溶解し、ローソン試薬を加え、40℃～100℃、好ましくは60℃～90℃で1～5時間、好ましくは1～3時間攪拌することにより化合物(X)を得ることができる。

(第5工程)

WO 97/27174に記載のA法第1工程と同様の方法で合成することができる。

また得られた化合物(X)は、WO 97/27174に記載の方法によりヒドロキサム酸化された化合物および窒素原子がR<sup>3</sup>で置換された化合物へと変換することができる。

本明細書中、「溶媒和物」とは、例えば有機溶媒との溶媒和物、水和物等を含む。水和物を形成する時は、任意の数の水分子と配位していてもよい。

「本発明化合物」という場合には、製薬上許容される塩、またはその溶媒和物も包含される。例えば、アルカリ金属（リチウム、ナトリウム、カリウム等）、  
10 アルカリ土類金属（マグネシウム、カルシウム等）、アンモニウム、有機塩基およびアミノ酸との塩、または無機酸（塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸等）、および有機酸（酢酸、クエン酸、マレイン酸、フマル酸、ベンゼンスルホン酸、p-トールエンスルホン酸等）との塩が挙げられる。これらの塩は、通常行われる方法によって形成させることができる。

15 プロドラッグは、化学的または代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解によりまたは生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。本発明化  
20 合物がカルボキシル基を有する場合は、もとなる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、特に、置換されていてもよいアルキルオキシカルボニル、またはもとなる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体、特に、置換されていてもよいアルキルアミノカルボニルのようなプロドラッグが例示される。プロドラッグ  
25 として特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、N、N-ジエ

チルグリコールアミドエステル等が挙げられる。本発明化合物がヒドロキシル基を有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化合物と適当なアシルハライドまたは適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシ

5 としては、 $-\text{OCCOC}_2\text{H}_5$ 、 $-\text{OCO}(\text{t-Bu})$ 、 $-\text{OCCOC}_{15}\text{H}_{31}$ 、 $-\text{OCO}(\text{m-COONa-Ph})$ 、 $-\text{OCOCH}_2\text{CH}_2\text{COONa}$ 、 $-\text{OCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 、 $-\text{OCOCH}_2\text{N}(\text{CH}_3)_2$ 等が挙げられる。本発明化合物がアミノ基を有する場合は、アミノ基を有する化合物と適当な酸ハロゲン化物または適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のよう

10 なプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-\text{NHCO}(\text{CH}_2)_2\text{CH}_3$ 、 $-\text{NHCOCH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3$ 等が挙げられる。

また、本発明化合物は特定の異性体に限定するものではなく、全ての可能な異性体（例えば、光学活性体）やラセミ体を含むものである。

本発明化合物は後述する試験例の記載の通り、優れたMMP阻害活性を示す。

15 具体的には、慢性閉塞性肺疾患、変形性関節症、関節リウマチ、角膜潰瘍、歯周炎、ウイルス感染症（例えば、HIV感染症）の進行、閉塞性動脈硬化症、動脈硬化性動脈瘤、大動脈瘤、粥状動脈硬化症、再狭窄、敗血症、敗血症ショック、冠状血栓症、異常血管新生、強膜炎、多発性硬化症、肝硬変、開放角緑内障、網膜症（例えば、糖尿病性網膜症）、増殖性網膜症、血管新生緑内障、翼状皮膚、

20 角膜炎、水泡性表皮剥離、乾癬、糖尿病、腎炎、神経性疾患、炎症、骨粗鬆症、骨吸収、歯肉炎、腫瘍増殖、腫瘍血管新生、眼腫瘍、血管線維腫、血管腫、熱病、出血、凝固、悪液質、食欲不振、急性感染症、ショック、自己免疫症、マラリア、クローン病、髄膜炎、心不全、喘息性気道炎、動脈硬化症、癌および胃腸潰瘍の治療剤として使用することができる。

25 本発明化合物を、上記の疾患の治療を目的としてヒトに投与する場合は、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、丸剤、液剤等として経口的に、または注射剤、坐剤、経皮吸収剤、吸入剤等として非経口的に投与することができる。また、本化合物

の有効量にその剤型に適した賦形剤、結合剤、湿潤剤、崩壊剤、滑沢剤等の医薬用添加剤を必要に応じて混合し、医薬製剤とすることができる。注射剤の場合には、適当な担体と共に滅菌処理を行って製剤とする。

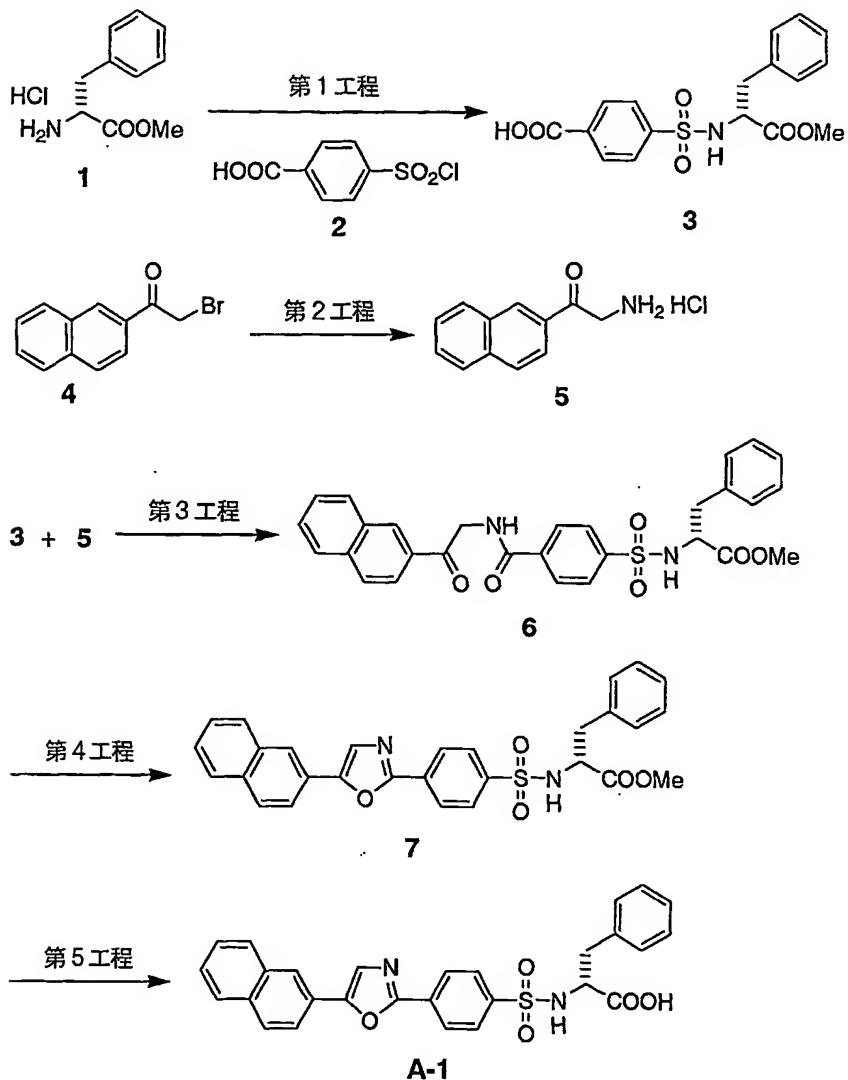
- 投与量は疾患の状態、投与ルート、患者の年齢、または体重によっても異なる
- 5 が、成人に経口で投与する場合、通常0.1～100mg/kg/日であり、好ましくは1～20mg/kg/日である。

以下に実施例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらにより限定されるものではない。

実施例中、以下の略号を使用する。

- 10 Me：メチル
- Et：エチル
- n-Pr：n-プロピル
- i-Pr：イソプロピル
- n-Bu：n-ブチル
- 15 i-Bu：イソブチル
- t-Bu：tert-ブチル
- Ph：フェニル
- Bn：ベンジル
- DMSO：ジメチルスルホキシド
- 20 実施例
- 実施例1 化合物(A-1)の調製





(第1工程)

D-フェニルアラニンメチルエステル塩酸塩 (1, 18.12 g, 84 mmol) の水 (100 ml) 溶液に、氷冷下 2mol/L の炭酸ナトリウム水溶液 (61.25 ml) と 4-クロロスルホン安息香酸 (2, 16.09 g, 70 mmol) を加え、室温で 3 時間攪拌した。反応液を氷-塩酸 (2 mol/L) に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトン/ヘキサンで結晶化することにより、融点 188-189℃ の目的物 (3, 21.56 g, 収率 84.8%) を得た。

10 IR(KBr,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) 3280, 2956, 1737, 1691, 1428, 1346, 1284, 1166, 723

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 2.77(dd,  $J = 9.3, 13.5$  Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 5.7, 13.5$  Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 4.01 (dt,  $J = 6.0, 9.0$  Hz, 1H), 7.08-7.23 (m, 5H), 7.66 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.97 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.69 (d,  $J = 9.0$  Hz, 1H), 13.38 (br s, 1H)  
 $[\alpha]_D + 3.2 \pm 0.9$  ( $c = 0.505$ , DMSO,  $24^\circ\text{C}$ )

5 元素分析( $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{NO}_6\text{S}$ )として

計算値 : C;56.19, H;4.72, N;3.85, S;8.82

実験値 : C;56.06, H;4.57, N;3.93, S;8.75

(第2工程)

2-ブロモアセチルナフタレン (4, 4.98 g, 20 mmol) とヘキサメチレンテトラミン (3.08 g, 22 mmol) のクロロホルム (60 ml) 溶液を、室温で24時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、クロロホルムで洗浄し、ヘキサメチレンテトラミン塩 (7.66 g) を得た。この内 6.38 g をエタノール (60 ml) に懸濁させ、室温で濃塩酸 (15 ml) を加え、24時間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水で洗浄することにより分解点  $> 200^\circ\text{C}$  の目的物 (5, 3.10 g, 収率 84%) を得た。

15 IR(KBr,  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ) 3442, 2940, 2842, 1689, 1619, 1479, 1386, 1261, 1189, 1120, 817

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 4.72 (s, 2H), 7.64-7.77 (m, 2H), 7.99-8.12 (m, 3H), 8.17 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 8.57 (s, 3H), 8.79 (s, 1H)

HR-FABMS  $m/z$  フリーのアミン体  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{NO}$   $[\text{M} + \text{H}]^+$ として

20 計算値 : 186.0919

実験値 : 186.0920

(第3工程)

化合物(3) (363 mg, 1 mmol) とジメチルホルムアミド (0.05 ml) の塩化メチレン (3 ml) 懸濁液に、氷冷下塩化オキサリル (105  $\mu\text{l}$ , 1.2 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。化合物(5) (244 mg, 1.1 mmol) とピリジン (0.28 ml, 3.5 mmol) の塩化メチレン (3 ml) 懸濁液に、上記の通り調製した酸クロリド溶液を氷冷下で加え、室温で3時間攪拌した。反応液を氷-2N塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出

した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。得られた結晶性残渣 (6, 540 mg) は精製することなく次の反応に用いた。

(第4工程)

- 5 化合物(6)のオキシ塩化リン (6 ml) 懸濁液を 110°C で 1.5 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮し、残渣に氷を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル = 3 / 2 にて溶出する部分を集め、アセトン/ヘキサンで結晶化することにより、融点 176-178°C の目的物 (7, 212 mg, 2 工程通しての収率 41.4%) を得た。

IR(KBr,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) 3345, 1743, 1342, 1176, 1164, 1095, 817, 752

- <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 3.04 and 3.10 (dABq, J = 6.0, 13.8 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 4.29 (dt, J = 9.3, 6.0 Hz, 1H), 5.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.05-7.12 (m, 2H),  
15 7.21-7.30 (m, 3H), 7.49-7.60 (m, 2H), 7.61 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 0.9, 8.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21-8.25 (m, 3H)

$[\alpha]_D - 12.9 \pm 1.0$  (c = 0.506, DMSO, 24°C)

元素分析(C<sub>29</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·0.4 acetone)として

計算値 : C;67.70, H;4.97, N;5.23, S;5.98

- 20 実験値 : C;67.43, H;4.75, N;5.38, S;6.26

(第5工程)

- 化合物(7) (170 mg, 0.332 mmol) のジメチルスルホキシド (4 ml) 溶液に、室温で 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (1.0 ml) を加え、24 時間攪拌した。析出したナトリウム塩を濾取し、氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をアセトン/ヘキサンで結晶化することにより、融点 243-245°C の目的物 (A-1, 119 mg, 収率 71.9%) を得た。
- 25

IR(KBr,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) 3430, 3284, 1718, 1344, 1261, 1166, 1095, 846

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.76(dd, J = 9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J = 5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (dt, J = 5.7, 9.0 Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 5H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.76 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.98 (dd, J = 2.1, 8.4 Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 4H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.44-8.53 (m, 2H), 12.80 (br s, 1H)

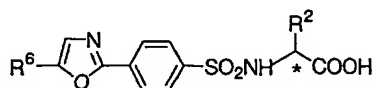
$[\alpha]_D - 5.9 \pm 0.9$  (c = 0.508, DMSO, 24.5°C)

元素分析(C<sub>28</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S·0.2H<sub>2</sub>O)として

計算値 : C;66.97, H;4.50, N;5.58, S;6.39

実験値 : C;66.99, H;4.34, N;5.63, S;6.24

- 10 実施例 1 と同様の方法により、化合物 (A-2) ~ (A-51) を合成した。各化合物の物理恒数を表 1 ~ 表 7 に示した。



(\*は R<sup>2</sup> が水素原子以外の場合は光学活性体であることを示し、表中にはその絶対配置を示した。)

表 1



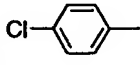
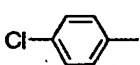
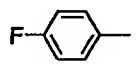
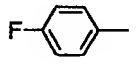
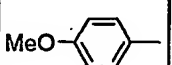
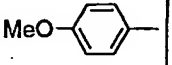
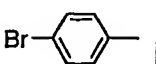
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
2	A-2	Me		R	1.20 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54 (t, J= 7.5 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 7.5 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.27 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 8.35 (d, 8.4 Hz, 1H), 12.67 (br s, 1H)
3	A-3	Me		S	1.20 (d, J= 7.2 Hz, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.54 (t, J= 7.8 Hz, 2H), 7.89 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 8.27 (d, J= 8.1 Hz, 2H), 8.33 (d, 8.1 Hz, 1H), 12.66 (br s, 1H)
4	A-4	Me		R	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.33 (m, 1H), 12.60 (br s, 1H)
5	A-5	Me		S	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.89-7.98 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.33 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H)
6	A-6	Me		R	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.95 (m, 2H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.61 (br s, 1H)
7	A-7	Me		S	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.85 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.91-7.99 (m, 5H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (d, J=7.8 Hz, 1H), 12.68 (br s, 1H)
8	A-8	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J=6.9 Hz, 1H)
9	A-9	Me		S	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.83 (s, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.06-7.12 (m, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.79-7.85 (m, 2H), 7.91-7.97 (m, 2H), 8.21-8.26 (m, 2H), 8.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
10	A-10	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.34 (br s, 1H), 12.70 (br s, 1H)

表 2

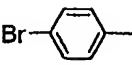


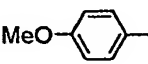
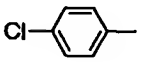
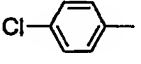
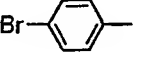
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
11	A-11	Me		S	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (br s, 1H), 12.70 (br s, 1H)
12	A-12	Bn		R	2.75 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.94 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (dt, J=5.7, 8.7 Hz, 1H), 7.11-7.24 (m, 5H), 7.43 (m, 1H), 7.54 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.89 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.11 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.49 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
13	A-13	Bn		S	2.75 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (dt, J=5.4, 9.0 Hz, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 7.43 (m, 1H), 7.54 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.73 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.89 (d, J=7.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H)
14	A-14	Bn		R	2.75 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.94 (dt, J=5.4, 9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.12-7.24 (m, 5H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (d, J=9.0 Hz, 2H), 8.09 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.47 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.76 (br s, 1H)
15	A-15	Bn		R	2.74 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 7.10-7.25 (m, 5H), 7.61 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.49 (d, J=9.9 Hz, 1H)
16	A-16	Bn		S	2.75 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.11-7.23 (m, 5H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.90-7.95 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.49 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
17	A-17	Bn		R	2.74 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 5H), 7.71 (d, J=7.5 Hz, 2H), 7.70-7.75 (m, 2H), 7.83-7.87 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.48 (d, J=9.0 Hz, 2H), 12.78 (br s, 1H)

表 3

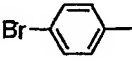
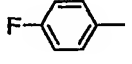
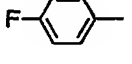
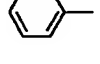
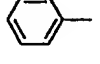
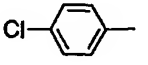
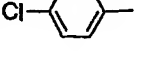
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
18	A-18	Bn		S	2.74 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.11-7.22 (m, 5H), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.85 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.49 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
19	A-19	Bn		R	2.72 (dd, J=9.3, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.95 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 7.39 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.72 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.92-7.99 (m, 2H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.48 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.78 (br s, 1H)
20	A-20	Bn		S	2.74 (dd, J=9.6, 14.1 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.90 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 7.39 (t, J=9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.93-7.98 (m, 2H), 8.11 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.49 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
21	A-21	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.58 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.53 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.86-7.97 (m, 5H), 8.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.7 Hz, 2H), 12.61 (br s, 1H)
22	A-22	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (dd, J=6.3, 8.4 Hz, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.53 (t, J=7.2 Hz, 2H), 7.89 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.21 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 12.60 (br s, 1H)
23	A-23	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.22 (m, 1H), 8.25 (d, J=8.7 Hz, 2H), 12.61 (br s, 1H)
24	A-24	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.90-7.97 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.18-8.29 (m, 3H), 12.60 (br s, 1H)

表 4



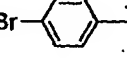
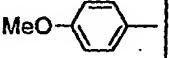
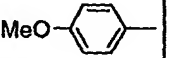


実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
25	A-25	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=, 6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (dd, J=5.7, 8.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.91-7.99 (m, 5H), 8.20-8.28 (m, 3H), 12.62 (br s, 1H)
26	A-26	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=, 6.6 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (dd, J=6.0, 8.7 Hz, 1H), 7.39 (t, J=9.0 Hz, 2H), 7.91-7.99 (m, 5H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.7 Hz, 2H), 12.62 (br s, 1H)
27	A-27	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.84 (d, J=, 6.6 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 7.70-7.76 (m, 2H), 7.83-7.88 (m, 2H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 8.18-8.29 (m, 3H), 12.65 (br s, 1H)
28	A-28	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.32-1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.09 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.33 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.61 (br s, 1H)
29	A-29	i-Bu		S	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.36-1.47 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.60 (br s, 1H)
30	A-30	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.89-7.96 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.24-8.29 (m, 2H), 8.35 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.61 (br s, 1H)
31	A-31	i-Bu		S	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.34-1.47 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.35 (m, 1H), 12.60 (br s, 1H)



表 5

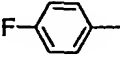
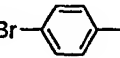
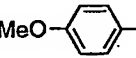
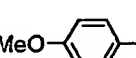
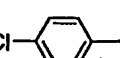



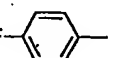
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
32	A-32	i-Bu		S	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.34-1.50 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 7.40 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.91-7.98 (m, 5H), 8.26 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.35 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.65 (br s, 1H)
33	A-33	s-Bu		S	0.75-0.83 (m, 6H), 1.14 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.86 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.97 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.4 Hz, 2H), 12.60 (br s, 1H)
34	A-34	s-Bu		S	0.72-0.86 (m, 6H), 1.12 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.22 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.26 (m, 1H), 12.62 (br s, 1H)
35	A-35	CH <sub>3</sub> S- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		R	1.65-1.95 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.26-2.48 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 7.09 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.83 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.23 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
36	A-36	CH <sub>3</sub> S- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		R	1.67-1.93 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.27-2.49 (m, 2H), 3.92 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.91-7.96 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.39 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.77 (br s, 1H)
37	A-37	H			3.67 (d, J= 4.5 Hz, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.49-7.58 (m, 2H), 7.89 (d, J= 7.2 Hz, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J= 8.4 Hz, 2H), 8.19-8.30 (m, 3H), 12.72 (br s, 1H)
38	A-38	HOOC- CH <sub>2</sub> -		R	2.46 (dd, J=6.9, 16.2 Hz, 1H), 2.63 (dd, J=6.3, 16.5 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.42 (br s, 1H), 12.63 (br s, 2H)
39	A-39	HOOC- CH <sub>2</sub> -		S	2.40-2.65 (m, 2H), 4.11 (m, 1H), 7.61 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.95 (dd, J=8.4Hz, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.43 (m, 1H), 12.51 (br s, 2H)
40	A-40	HOOC- CH <sub>2</sub> -		S	2.40-2.70 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.39 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.90-8.00 (m, 4H), 7.96 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.42 (br s, 1H), 12.50 (br s, 2H)

表 6

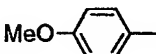
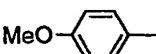
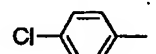
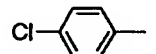
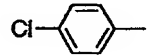
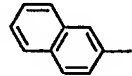
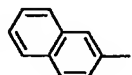
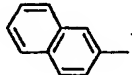
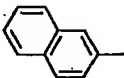
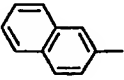
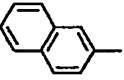
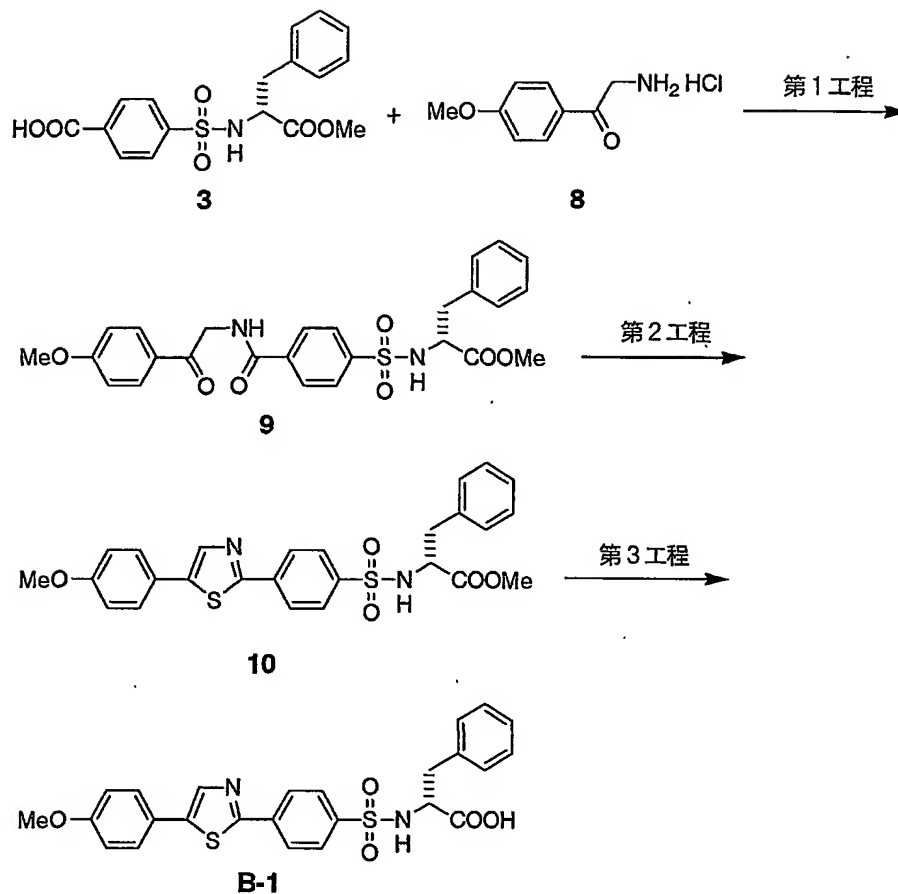
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
41	A-41	HOOC-CH <sub>2</sub> -		R	2.47 (m, 1H), 2.63 (dd, J=6.6, 16.8 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 4.12 (t, J=6.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.93 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.22 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 12.50 (br s, 2H)
42	A-42	HOOC-CH <sub>2</sub> -		S	2.40-2.75 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.22 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.40 (br s, 1H), 12.50 (br s, 2H)
43	A-43	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		R	1.69 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.23 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 7.58-7.64 (m, 2H), 7.90-7.96 (m, 4H), 8.00 (s, 1H), 8.23-8.29 (m, 2H), 8.37 (br s, 1H), 12.42 (br s, 2H)
44	A-44	HOOC-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		S	1.69 (m, 1H), 1.88 (m, 1H), 2.23 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 7.58-7.63 (m, 2H), 7.89-7.95 (m, 4H), 7.99 (s, 1H), 8.23-8.29 (m, 2H), 8.36 (br s, 1H), 12.42 (br s, 2H)
45	A-45	Ph		R	4.97 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.19-7.33 (m, 5H), 7.57-7.63 (m, 2H), 7.85-7.95 (m, 4H), 7.98 (s, 1H), 8.14-8.19 (m, 2H), 8.94 (d, J=9.3 Hz, 1H), 13.02 (br s, 1H)
46	A-46	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.87 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.95-8.09 (m, 7H), 8.29-8.39 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.67 (br s, 1H)
47	A-47	Me		S	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.87 (m, 1H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.95-8.09 (m, 7H), 8.29-8.41 (m, 3H), 7.94 (s, 1H), 7.96 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H)
48	A-48	Bn		R	2.76 (dd, J=9.3, 13.5Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5Hz, 1H), 3.97 (dt, J=5.7, 9.0Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 5H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.98 (dd, J=2.1, 8.4Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 4H), 8.18 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.44-8.53 (m, 2H), 12.80 (br s, 1H)

表 7

実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
49	A-49	Bn		S	2.76 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.99 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.97 (dt, J=5.1, 8.7 Hz, 1H), 7.11-7.26 (m, 5H), 7.54-7.65 (m, 2H), 7.76 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.98 (dd, J=2.4, 8.4 Hz, 1H), 8.01-8.10 (m, 4H), 8.19 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.49 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
50	A-50	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.59 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.94-8.00 (m, 3H), 8.01-8.09 (m, 4H), 8.23 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.61 (br s, 1H)
51	A-51	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.98 (m, 1H), 3.59 (dd, J=6.3, 9.3 Hz, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.94-8.00 (m, 3H), 8.01-8.09 (m, 4H), 8.23 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.28-8.33 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 12.61 (br s, 1H)

## 実施例 5 2



(第1工程)

化合物(3) (1.09 g, 3 mmol) とジメチルホルムアミド (0.05 ml) の塩化メチレン (10 ml) 懸濁液に、氷冷下塩化オキサリル (0.31 ml, 3.6 mmol) を加え、室温で1時間攪拌した。反応液を減圧留去して得られた粗酸クロリドと、2-アミノ-4'-メトキシアセトフェノン塩酸塩(8)の塩化メチレン (10 ml) 懸濁液に、氷冷下ピリジン (0.85 ml, 10.5 mmol) を加え、室温で24時間攪拌した。反応液を氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をテトラヒドロフラン/ヘキサンで結晶化することにより、融点 180-182°C の目的物 (9, 931 mg, 収率 60.8%) を得た。

IR(KBr,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) 3361, 3286, 1739, 1683, 1637, 1600, 1521, 1344, 1257, 1232,

1170, 1095

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{DMSO}-d_6$ ,  $\delta$  ppm): 2.78 (dd,  $J = 9.0, 13.8$  Hz, 1H), 2.95 (dd,  $J = 6.0, 13.8$  Hz, 1H), 3.33 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.03 (dt,  $J = 6.0, 8.7$  Hz, 1H), 4.76 (d,  $J = 5.7$  Hz, 2H), 7.09 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.09-7.25 (m, 5H), 7.67 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 7.94 (d,  $J = 8.4$  Hz, 2H), 8.04 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 8.66 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H), 8.97 (t,  $J = 5.7$  Hz, 1H)

$[\alpha]_{436} - 11.2 \pm 1.0$  ( $c = 0.502$ , DMSO,  $24^\circ\text{C}$ )

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_7\text{S} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ ) として

計算値 : C;60.52, H;5.20, N;5.43, S;6.21

10 実験値 : C;60.52, H;5.04, N;5.80, S;6.13

(第2工程)

化合物(9) (445 mg, 0.872 mmol) とローソン試薬 (282 mg, 0.698 mmol) のテトラヒドロフラン (6 ml) 溶液を、 $70^\circ\text{C}$  で2時間攪拌した。反応液を氷-2mol/L塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、  
15 飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル = 4/1にて溶出する部分を集め、アセトン/ヘキサンで結晶化することにより、融点  $185-186^\circ\text{C}$  の目的物 (10, 386 mg, 収率 87.0%) を得た。

IR(KBr,  $\nu_{\text{max}}$   $\text{cm}^{-1}$ ) 3087, 1745, 1486, 1430, 1342, 1253, 1182, 1162, 1108, 1089,  
20 829

$^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 3.02 and 3.09 (dABq,  $J = 6.0, 13.8$  Hz, 2H), 3.53 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 4.25 (dt,  $J = 9.3, 6.0$  Hz, 1H), 5.13 (d,  $J = 9.3$  Hz, 1H), 6.93-7.00 (m, 2H), 7.04-7.12 (m, 2H), 7.21-7.29 (m, 3H), 7.51-7.58 (m, 2H), 7.76-7.83 (m, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.97-8.03 (m, 2H)

25  $[\alpha]_D - 9.8 \pm 1.0$  ( $c = 0.511$ , DMSO,  $24^\circ\text{C}$ )

元素分析 ( $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_5\text{S}_2$ ) として

計算値 : C;61.40, H;4.76, N;5.51, S;12.61

実験値 : C;61.30, H;4.53, N;5.53, S;12.41

(第3工程)

化合物(10) (340 mg, 0.668 mmol) のジメチルスルホキシド (8 ml) 溶液に、  
室温で 1mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 ml) を加え、5 時間攪拌した。析出  
5 したナトリウム塩を濾過し、氷-2mol/L 塩酸に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有  
機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減  
圧濃縮した。残渣をアセトン/ヘキサンで結晶化することにより、融点 222-223°C  
の目的物(B-1) (300 mg, 収率 90.8%) を得た。

IR(KBr,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) 3448, 3259, 2543, 1724, 1702, 1606, 1488, 1430, 1348, 1278,  
10 1251, 1168, 1145, 1095, 835

<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.75 (dd, J = 9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 5.4,  
13.5 Hz, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.94 (dt, J = 5.4, 9.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
7.12-7.24 (m, 5H), 7.71 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.82 (d, J = 9.0 Hz, 2H),  
8.09 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 8.47 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 12.76 (br s, 1H)

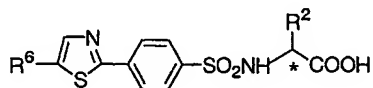
15  $[\alpha]_{436} - 24.4 \pm 1.3$  (c = 0.501, DMSO, 25°C)

元素分析(C<sub>25</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S<sub>2</sub>)として

計算値 : C;60.71, H;4.48, N;5.66, S;12.97

実験値 : C;60.73, H;4.41, N;5.83, S;12.67

実施例 5 2 と同様の方法により、化合物 (B-2) ~ (B-54) を合成した。各化合  
20 物の物理恒数を表 8 ~ 表 1 4 に示した。



(\*は R<sup>2</sup> が水素原子以外の場合は光学活性体であることを示し、表中にはその絶対配置を示した。)

表 8



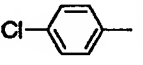
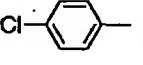
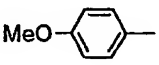
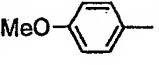
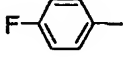
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
53	B-2	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.57 (dd, J=6.0, 8.7 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.19 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.63 (br s, 1H)
54	B-3	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=7.2 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H), 8.10-8.27 (m, 2H), 8.19 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.63 (br s, 1H)
55	B-4	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.20 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)
56	B-5	i-Pr		S	0.82 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.20 (d, J=9.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)
57	B-6	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (dd, J=6.1, 8.2 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.06 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.9 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.17 (d, J=9.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H)
58	B-7	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.19 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H)
59	B-8	i-Pr		R	0.82 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.58 (dd, J=6.0, 9.0 Hz, 1H), 7.35 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 2H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.64 (br s, 1H)

表 9

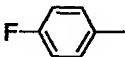
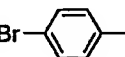


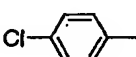
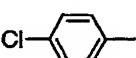
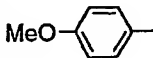
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
60	B-9	i-Pr		S	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.96 (m, 1H), 3.57 (dd, J=6.0, 9.3 Hz, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.78-7.85 (m, 2H), 7.88-7.93 (m, 2H), 8.10-8.15 (m, 2H); 8.20 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 12.62 (br s, 1H)
61	B-10	i-Pr		R	0.81 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.85 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.97 (m, 1H), 3.57 (m, 1H), 7.66-7.76 (m, 4H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.62 (br s, 1H)
62	B-11	Bn		R	2.75 (dd, J=9.6, 13.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.7, 13.5 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 7.42 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.67 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.45 (d, J=8.1 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
63	B-12	Bn		S	2.74 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.93 (dt, J=5.1, 8.7 Hz, 1H), 7.10-7.24 (m, 5H), 7.42 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.64-7.69 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.96-8.01 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.46 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
64	B-13	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.4 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.4, 13.9 Hz, 1H), 3.94 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.16-7.18 (m, 5H), 7.57 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.67 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.48 (d, J=7.7 Hz, 1H)
65	B-14	Bn		S	2.74 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.4, 13.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.4 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
66	B-15	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.93 (dt, J=5.4, 8.7 Hz, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.10-7.23 (m, 5H), 7.65 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.96 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.44 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)



表 1 0

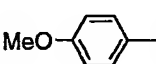
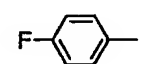
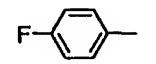
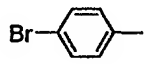
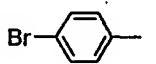
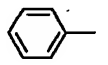
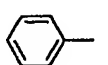
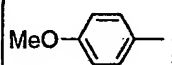
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
67	B-16	Bn		S	2.73 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.96 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.92 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.10-7.24 (m, 5H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.44 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.81 (br s, 1H)
68	B-17	Bn		R	2.72 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.4, 13.5 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 8.46 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.82 (br s, 1H)
69	B-18	Bn		S	2.74 (dd, J=9.9, 13.8 Hz, 1H), 2.98 (dd, J=5.1, 13.8 Hz, 1H), 3.93 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 7.36 (t, J=8.7 Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80-7.85 (m, 2H), 7.97 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.47 (d, J=8.7 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
70	B-19	Bn		R	2.74 (dd, J=9.6, 13.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.7, 13.8 Hz, 1H), 3.94 (m, 1H), 7.10-7.22 (m, 5H), 7.62-7.78 (m, 6H), 7.98 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.46 (d, J=7.5 Hz, 2H), 12.80 (br s, 1H)
71	B-20	Bn		S	2.74 (dd, J=9.3, 13.5 Hz, 1H), 2.97 (dd, J=5.1, 13.5 Hz, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.30-7.42 (m, 5H), 7.64-7.75 (m, 6H), 7.98 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 8.47 (d, J=9.6 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H)
72	B-21	Me		R	1.20 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.77 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H)
73	B-22	Me		S	1.20 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.77 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.12-8.18 (m, 2H), 8.32 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H)
74	B-23	Me		R	1.19 (d, J=7.1 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.82-3.86 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.8 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.5 Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.2 Hz, 2H), 8.30 (m, 2H)

表 1 1

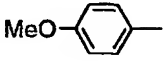
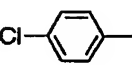
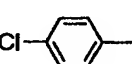
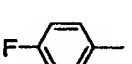
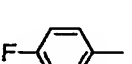
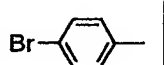
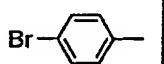

実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
75	B-24	Me		S	1.20 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.06 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.31 (br s, 1H), 12.61 (br s, 1H)
76	B-25	Me		R	1.20 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.12-8.17 (m, 2H), 8.31 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.60 (br s, 1H)
77	B-26	Me		S	1.19 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.11-8.18 (m, 2H), 8.32 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
78	B-27	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.79-7.86 (m, 2H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.12-8.17 (m, 2H), 8.35 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H)
79	B-28	Me		S	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.31-7.40 (m, 2H), 7.78-7.86 (m, 2H), 7.89-7.94 (m, 2H), 8.11-8.17 (m, 2H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
80	B-29	Me		R	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.83 (m, 1H), 7.67-7.75 (m, 4H), 7.89-7.95 (m, 2H), 8.12-8.17 (m, 2H), 8.30 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.71 (br s, 1H)
81	B-30	Me		S	1.19 (d, J=7.2 Hz, 3H), 3.84 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 4H), 7.89-7.93 (m, 2H), 8.13-8.16 (m, 2H), 8.33 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.70 (br s, 1H)
82	B-31	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.79 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.61 (br s, 1H)

表 1 2

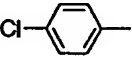

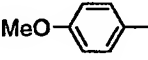
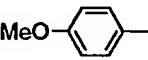
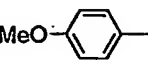
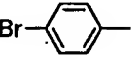
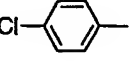
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
83	B-32	i-Bu		S	0.73 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.38-1.46 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 7.56 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.33 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
84	B-33	i-Bu		S	0.73 (d, J=6.3 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.6 Hz, 3H), 1.38-1.45 (m, 2H), 1.60 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 7.35 (t, J=9.0 Hz, 2H), 7.82 (dd, J=5.4, 9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.68 (br s, 1H)
85	B-34	i-Bu		R	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.33-1.50 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.03-7.09 (m, 2H), 7.66-7.72 (m, 2H), 7.86-7.91 (m, 2H), 8.09-8.14 (m, 2H), 8.29 (br s, 1H), 8.30 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
86	B-35	i-Bu		S	0.73 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 1.38-1.44 (m, 2H), 1.61 (m, 1H), 3.71 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.69 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.88 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.30 (s, 2H), 12.60 (br s, 1H)
87	B-36	s-Bu		S	0.73-0.86 (m, 6H), 1.12 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
88	B-37	s-Bu		S	0.75-0.83 (m, 6H), 1.12 (m, 1H), 1.37 (m, 1H), 1.69 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.71 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.22 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.65 (br s, 1H)
89	B-38	HOOC-CH <sub>2</sub> -		R	2.47 (dd, J=6.9, 16.2 Hz, 1H), 2.64 (dd, J=6.5, 16.2 Hz, 1H), 4.13 (m, 1H), 7.57 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.39 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.58 (s, 2H)

表 1 3

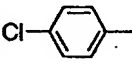
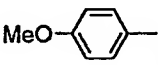
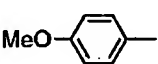
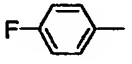
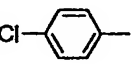
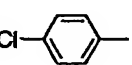
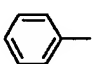
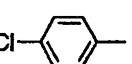
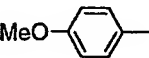
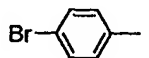

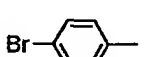
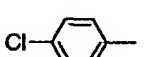
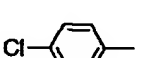
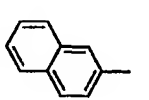
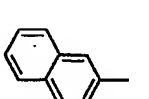
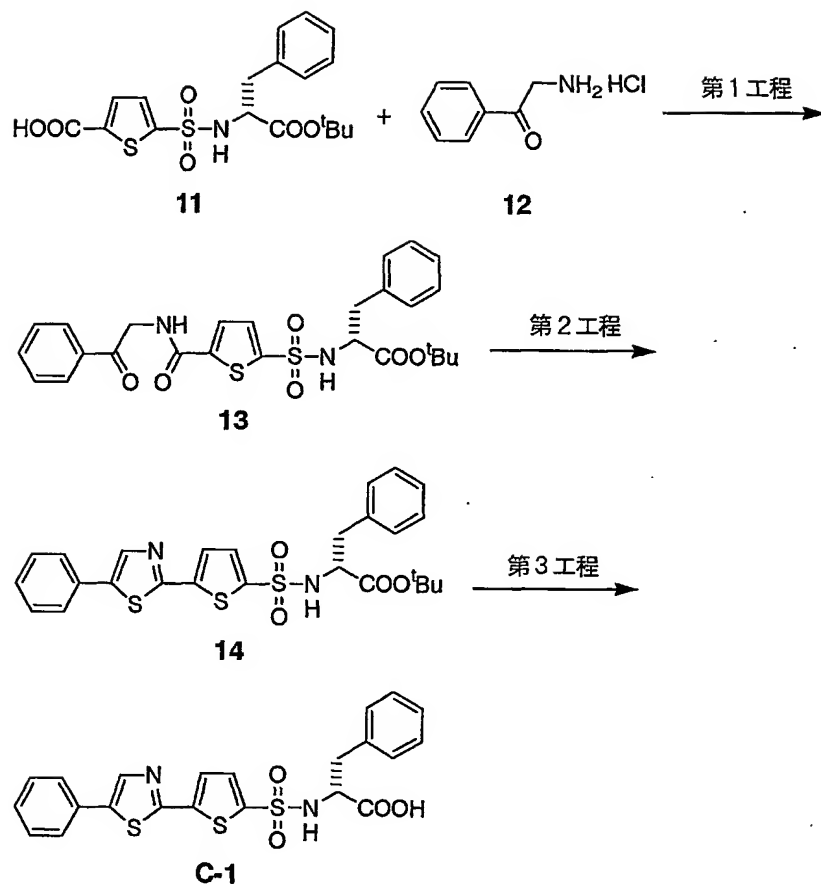
実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
90	B-39	HOOC- CH <sub>2</sub> -		S	2.40-2.65 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.60 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.92 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.95 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.99 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.4Hz, 2H) 8.42 (br s, 1H) 12.59 (br s, 2H)
91	B-40	HOOC- CH <sub>3</sub> -		R	2.47 (m, 1H), 2.64 (dd, J=6.3, 16.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.12 (t, J=6.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.7 Hz, 2H), 7.90 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.11 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.37 (br s, 1H), 12.60 (br s, 1H)
92	B-41	HOOC- CH <sub>2</sub> -		S	2.20-2.44 (m, 2H), 3.87 (m, 1H), 6.82 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.46 (d, J=8.9Hz, 2H), 7.66 (d, J=8.7Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.7Hz, 2H), 8.07 (s, 1H), 8.10 (br s, 1H)
93	B-42	HOOC- CH <sub>2</sub> -		S	2.42-2.75 (m, 2H), 4.15 (m, 1H), 7.35 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.85 (t, J=8.7Hz, 2H), 7.91 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 8.41 (br s, 1H), 12.50 (br s, 2H)
94	B-43	HOOC- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		R	1.68 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.24 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 7.54-7.60 (m, 2H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.86-7.92 (m, 2H), 8.11-8.17 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 8.47 (s, 1H), 12.43 (br s, 2H)
95	B-44	HOOC- (CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -		S	1.69 (m, 1H), 1.89 (m, 1H), 2.23 (t, J=7.2 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.77-7.82 (m, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.34 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.44 (br s, 2H)
96	B-45	CH <sub>3</sub> S- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		R	1.67-1.93 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.27-2.49 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.42 (m, 1H), 7.46-7.54 (m, 2H), 7.74-7.80 (m, 2H), 7.90 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 12.75 (br s, 1H)
97	B-46	CH <sub>3</sub> S- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		R	1.67-1.93 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.27-2.50 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.53-7.59 (m, 2H), 7.76-7.82 (m, 2H), 7.87-7.93 (m, 2H), 8.12-8.17 (m, 2H), 8.37 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H)

表 1 4

実施例 No.	化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
98	B-47	CH <sub>3</sub> S- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		R	1.65-1.95 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.26-2.50 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.91 (m, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J=9.0 Hz, 2H), 7.89 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.12 (d, J=8.4 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.36 (d, J=9.0 Hz, 1H), 12.79 (br s, 1H)
99	B-48	CH <sub>3</sub> S- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		R	1.65-1.95 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.25-2.50 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.15 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H)
100	B-49	CH <sub>3</sub> S- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		R	1.66-1.93 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.28-2.48 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.78-7.85 (m, 4H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.14 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.36 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 12.69 (br s, 1H)
101	B-50	CH <sub>3</sub> S- CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -		S	1.65-1.96 (m, 2H), 1.94 (s, 3H), 2.25-2.48 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 7.67-7.76 (m, 4H), 7.90 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.7 Hz, 2H), 8.38 (d, J=9.3 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 12.79 (br s, 1H)
102	B-51	(Indole-3-yl)methyl		R	2.88 (dd, J=8.1, 14.1 Hz, 1H), 3.09 (dd, J=5.7, 14.1 Hz, 1H), 3.96 (m, 1H), 6.84-7.02 (m, 2H), 7.09 (d, J=2.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.76-7.94 (m, 4H), 7.50-7.65 (m, 4H), 8.43 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H)
103	B-52	H			3.66 (s, 2H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.94 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.16 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.22 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H)
104	B-53	Me		R	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.90-8.07 (m, 6H), 8.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.31 (d, J=1.2 Hz, 1H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.69 (br s, 1H)
105	B-54	Me		S	1.21 (d, J=7.5 Hz, 3H), 3.86 (m, 1H), 7.53-7.63 (m, 2H), 7.91-8.07 (m, 6H), 8.18 (d, J=8.1 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 12.69 (br s, 1H)

## 実施例 106



(第1工程)

- 5 化合物(11) (1.00 g, 2.43 mmol) とジメチルホルムアミド (0.05 ml) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、塩化オキサリル (0.25 ml, 2.87 mmol) を加え、室温で6時間攪拌した。反応液に化合物(12) (0.501 g, 2.92 mmol) を加え、さらに N-メチルモルホリン (0.80 ml, 7.28 mmol) を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水を加え、2mol/L塩酸で酸性にした後に酢酸エチルで抽出した。有機層を5%炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣をヘキサン/酢酸エチル = 2/1 で洗浄することにより、目的物 (13, 947 mg, 収率 73.7%) を得た。
- 10

 $^1\text{H NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ,  $\delta$  ppm): 1.30 (s, 9H), 3.08 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.23 (m, 1H),

4.93 (d,  $J = 3.7$  Hz, 2H), 5.33 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H), 7.15-7.28 (m, 6H), 7.46-7.57 (m, 4H), 7.68 (m, 1H), 8.02 (d,  $J = 8.5$  Hz, 1H)

(第2工程)

化合物(13) (470 mg, 0.889 mmol) とローソン試薬 (360 mg, 0.890 mmol) の  
5 テトラヒドロフラン (5 ml) 溶液を 70°C で 4 時間攪拌した。反応液にローソン試  
薬 (180 mg, 0.445 mmol) を加えさらに 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、2 mol/L  
塩酸で酸性にした後に酢酸エチルで抽出した。有機層を 5% 炭酸水素ナトリウム水  
溶液、水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、減圧濃縮した。残渣を  
シリカゲルクロマトグラフィーに付し、クロロホルム/酢酸エチル = 10/1 に  
10 て溶出する部分を集め、アセトン/ヘキサンで結晶化することにより、融点 163-  
165°C の目的物 (14, 337 mg, 収率 71.9%) を得た。

IR (KBr,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) 3446, 3292, 2979, 1712, 1427, 1408, 1367, 1348, 1288, 1157,  
1084, 1020, 897

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>,  $\delta$  ppm): 1.27 (s, 9H), 3.08 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H), 4.24 (m, 1H),  
15 5.28 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H), 7.16-7.30 (m, 6H), 7.36-7.47 (m, 4H), 7.58 (d,  $J = 6.9$   
Hz, 2H), 7.97 (s, 1H)

$[\alpha]_D - 16.0 \pm 1.1$  ( $c = 0.506$ , DMSO, 27°C)

(第3工程)

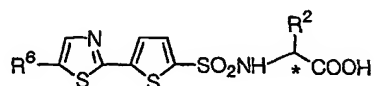
化合物(14) (281 mg, 0.534 mmol) の塩化メチレン (7 ml) 溶液に、室温でト  
20 リフルオロ酢酸 (0.823 ml, 10.7 mmol) を加え、20 時間攪拌した。反応液を減  
圧濃縮し、残渣にトルエンを加え再度減圧濃縮した。残渣をアセトン/ヘキサン  
で結晶化することにより、融点 233-234°C の目的物 (C-1, 204 mg, 収率 81.1%)  
を得た。

IR (KBr,  $\nu_{\max}$  cm<sup>-1</sup>) 3340, 3087, 1736, 1701, 1377, 1352, 1165, 1105, 1018, 812

25 <sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>,  $\delta$  ppm): 2.76 (dd,  $J = 9.9, 13.7$  Hz, 1H), 3.01 (dd,  $J = 4.7,$   
13.5 Hz, 1H), 4.00 (m, 1H), 7.13-7.18 (m, 5H), 7.31 (d,  $J = 3.8$  Hz, 1H), 7.39-7.55  
(m, 4H), 7.74 (d,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.76 (d,  $J = 6.9$  Hz, 1H)


$[\alpha]_D - 13.9 \pm 1.1$  ( $c = 0.504$ , DMSO, 27°C)

実施例 106 と同様の方法により、化合物 (C-2) を合成した。物理恒数を表 15 に示した。



5 (\*は光学活性体であることを示し、表中にはその絶対配置を示した。)

表 15

実施 例 No.	化合 物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>	*	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> )
107	C-2	i-Pr		R	0.83 (d, J=6.9 Hz, 3H), 0.88 (d, J=6.9 Hz, 3H), 2.01 (m, 1H), 3.65 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.57 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.69 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.0 Hz, 2H), 8.33 (s, 1H), 8.52 (s, 1H)

上記と同様の方法に従い、表 16 ~ 表 19 に示す化合物 (D-1) ~ (D-15)、(E-1) ~ (E-19)、および (F-1) ~ (F-7) を合成することができる。



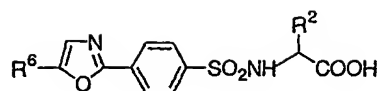


表 1 6

化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>
D-1	i-Pr	MeO-
D-2	HOOCCH <sub>2</sub> -	
D-3		
D-4		MeO-
D-5		F-
D-6	HO-	
D-7	HO-	MeO-
D-8	HO-	F-
D-9	MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
D-10	MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	F-
D-11	i-Bu	
D-12		
D-13	HO-	
D-14	MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
D-15	i-Bu	

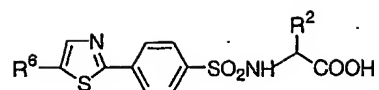
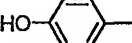
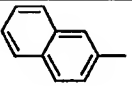
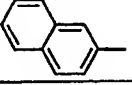
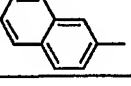


表 17

化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>
E-1	H	
E-2	H	
E-3	H	
E-4	HOOCCH <sub>2</sub> -	
E-5		
E-6		
E-7		
E-8		
E-9		
E-10		
E-11	i-Bu	
E-12	i-Pr	
E-13	Bn	
E-14	HOOCCH <sub>2</sub> -	
E-15	MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
E-16		

表 1 8

化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>
E-17		
E-18	i-Bu	
E-19	H	

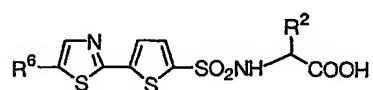




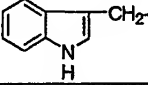

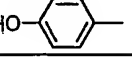




表 1 9

化合物 No.	R <sup>2</sup>	R <sup>6</sup>
F-1	Me	
F-2	H	
F-3	HOOCCH <sub>2</sub> -	
F-4	MeSCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> -	
F-5		
F-6		
F-7	i-Bu	

## 試験例 1 MMP の単離と精製

MMP-1 は (株) ヤガイより購入した。

MMP-2 は Calbiochem-Novabiochem International, Inc. より購入した。

MMP-8 は市販の Human Bone Marrow cDNA を用いて、PCR によって  
5 Catalytic domain (<sup>99</sup>Phe~<sup>262</sup>Gly)を増幅した。これを His タグ、エンテロキナー  
ゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99A にクローニングし、IPTG  
(Isopropyl- $\beta$ -D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画  
分に発現した (Thau F. Ho, M. Walid Qoronfleh, Robert C. Wahl, Trica A.  
Pulvino, Karen J. Vavra, Joe Falvo, Tracey M. Banks, Patricia G. Brake and  
10 Richard B. Ciccarelli : Gene expression, purification and characterization of  
recombinant human neutrophil collagenase. Gene 146, (1994) 297-301, 本  
資料を若干改変し調製した)。不溶性画分からの MMP-8 の単離は、常法により変  
性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィーにより単離し  
た。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素のリフォール  
15 ディングを行い、活性型 MMP-8 を得た。

MMP-9 は Y.Okada et al.(Yasunori Okada, Yukio Gonoji, Katsumi Naka,  
Katsuro Tomita, Isao Nakanishi, Kazushi Iwata, Kyoko Yamashita, and Taro  
Hayakawa. Matrix metalloproteinase 9(92-kDa gelatinase/type IV collagenase)  
from HT1080 human fibrosarcoma cells. Purification and activation of the  
20 precursor and enzymic properties J.Biol.Chem 1992, 267, 21712-21719) 及びその  
他の方法 [1) Yasunori Okada, Tatsuhisa Morodomi, Jan J. Enghild, Ko Suzuki,  
Atsushi Yasui, Isao Nakanishi, Guy Salvesen and Hideaki Nagase Matrix  
metalloproteinase 2 from human rheumatoid synovial fibroblasts. Purification  
and activation of the precursor and enzymic properties. Eur.J.biochem.  
25 1990, 194, 721-730, 2) Robin V. Ward, Rosalind M. Hembry, John J. Reynolds and  
Gillian Murphy The purification of tissue inhibitor of metalloproteinase-2  
from its 72kDa progelatinase complex. Biochem.J 1991, 278, 179-187] を組み合

わせて単離、精製した。即ち、Human fibrosarcoma ATCC HT1080 を 10% Fetal calf serum (FCS) を含む Dulbecco's Modified Medium (DMEM) で 37°C、48hrs (5%) 培養し Confluent にする。Confluent Cell は FCS を除いた DMEM で更に培養を行なう (2nd)。この培養時、MMP-9 を得る為には DMEM 中に 50ng/ml の Phorbol-12-myristate-13-acetate (TPA) を加える。TPA 処理培養液を遠心し (3000 rpm、15 min)、上清を限外濾過 (UP-20、Toyo) で 約 450ml に濃縮した。この濃縮物を Gelatin-Sepharose、Concanavalin A-Sepharose 次に、MMP-9 画分を透析、限外濾過 (UP-20、Toyo) で濃縮し、Sephacryl S-200、Green A matrix に吸着溶出し TIMP との分離を行なう。次いで、Procollagenase を  
10 TPCK-Trypsin (Final conc. 3  $\mu$ g/50  $\mu$  React.Mix) で活性化した。

MMP-12 は Human Placenta Total RNA から RT-PCR により Catalytic domain(<sup>100</sup>Phe~<sup>263</sup>Gly)を増幅した。これを His タグ、エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99AHE にクローニングし、IPTG (Isopropyl- $\beta$ -D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した。  
15 不溶性画分から MMP-12 の単離は、常法により変性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィー (Ni Chelateing Sepharose) により単離した。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素のリフォールディングを行い、活性型 MMP-12 を得た。

MMP-13 は IL-1、TNF 刺激したヒト軟骨由来癌細胞 SW1353 から mRNA を調製した。RT-PCR により Catalytic domain(<sup>104</sup>Tyr~<sup>267</sup>Gly)を増幅した。これを His タグ、エンテロキナーゼ切断部位を導入した大腸菌発現ベクター pTrc99AHE にクローニングし、IPTG (Isopropyl- $\beta$ -D-thiogalactopyranoside) によって誘導発現を行ない、不溶性画分に発現した。不溶性画分から MMP-13 の単離は、常法により変性剤 (6M 尿素) に溶解した後、メタルキレートクロマトグラフィー (Ni  
25 Chelateing Sepharose) により単離した。次いで、透析により変性剤 (6M 尿素) を除去すると同時に酵素のリフォールディングを行い、活性型 MMP-13 を得た。

試験例 2 各種 MMP の酵素阻害活性の測定方法

MMP の酵素活性測定法は、C. Graham Knight, Frances Willenbrock and Gillian Murphy : A novel coumarin-labelled peptide for sensitive continuous assays of the matrix metalloproteinases : FEBS LETT., 296, (1992), 263-266 の方法に準じた。基質 : MOCac-Pro-Leu-Gly-Leu-A<sub>2</sub>Pr(DNP)-Ala-Arg-NH<sub>2</sub> は  
5 Peptide Institute, Inc. Osaka, Japan を用いた。阻害剤のアッセイは 1 つの化合物(阻害剤)について次の 4 つのアッセイを行う。

- (A) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)、阻害剤
- (B) 基質(合成基質)、阻害剤
- (C) 基質(合成基質)、酵素(MMPs)
- 10 (D) 基質(合成基質)

それぞれについて蛍光強度を測定し、次式により阻害(%)を求めた。

$$\text{阻害(\%)} = \{1 - (A - B) / (C - D)\} \times 100$$

IC<sub>50</sub> は阻害(%)が 50%になる濃度を示す。

上記の方法により測定した阻害活性を表 20 及び表 21 に示した。

表 2 0

化合物 No.	MMP 阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)				
	MMP-2	MMP-8	MMP-9	MMP-12	MMP-18
A-1	9.31	230	212	1.88	15.0
A-5	ND	ND	ND	28.4	ND
A-6	9.71	233	368	12.5	234
A-8	3.37	25.2	218	2.78	22.6
A-9	287	266	9320	27.3	433
A-10	5.46	97.4	135	2.42	59.2
A-14	2.66	7.07	174	1.88	5.51
A-16	265	ND	758	26.2	774
A-19	14.4	113	247	7.71	113
A-22	7.84	53.3	144	2.69	5.31
A-24	670	337	2370	10.0	678
A-25	12.2	75.9	179	7.48	140
A-26	514	569	1807	40.2	ND
A-27	6.08	57.3	67.9	1.55	54.5
A-28	10.9	26.1	483	5.05	44.8
A-30	44.4	320	502	11.4	226
A-36	16.3	127	226	2.98	140
A-46	7.16	279	157	2.25	19.0
A-50	4.86	146	88.6	0.699	11.9
B-1	1.29	28.2	43.8	3.55	2.96
B-2	1.83	15.1	13.8	2.92	14.5
B-3	7.45	18.9	70.5	3.16	15.0
B-4	1.27	56.9	5.71	3.06	5.51
B-5	5.24	25.7	14.8	1.33	6.18
B-6	0.347	6.47	10.0	0.370	1.16
B-8	1.38	10.5	11.1	1.96	9.53
B-9	8.05	12.5	55.0	1.33	13.1
B-10	0.373	31.7	3.96	0.643	3.38
B-11	1.08	26.1	16.2	2.40	6.34
B-12	1.44	25.9	66.9	3.69	9.30

表 2 1

化合物 No.	MMP 阻害活性 IC <sub>50</sub> (nM)				
	MMP-2	MMP-8	MMP-9	MMP-12	MMP-13
B-13	1.20	92.3	11.8	1.41	5.08
B-14	2.56	72.8	19.5	2.49	11.0
B-17	2.09	22.4	22.6	3.21	12.1
B-21	1.47	58.2	19.9	5.86	22.0
B-23	0.479	15.4	16.2	1.37	2.04
B-24	6.30	18.5	109	1.50	8.40
B-25	0.484	51.7	5.69	0.949	4.82
B-26	8.30	42.5	54.4	1.24	14.1
B-27	0.901	25.2	13.3	3.29	15.3
B-29	0.313	45.2	5.82	0.470	2.60
B-31	3.57	144	35.7	4.55	32.6
B-34	1.63	24.9	53.6	3.35	6.82
B-38	2.14	104	11.6	2.54	7.43
B-45	2.15	29.0	26.3	2.66	17.5
B-46	1.17	57.0	24.0	1.08	11.0
B-51	0.276	66.0	4.24	0.761	2.66
B-52	2.50	453	34.7	5.55	29.5
B-53	2.41	373	173	2.54	12.4

ND : Not Determined



本願に含まれる化合物は各種MMPについて幅広く阻害活性を有する。

### 製剤例

#### 製剤例 1

- 5 以下の成分を含有する顆粒剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	700 mg
	コーンスターチ	274 mg
	<u>HPC-L</u>	<u>16 mg</u>

10 1000 mg

- 式 (I) で表わされる化合物と乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを V 型混合機にて混合する。混合後に HPC-L (低粘度ヒドロキシプロピルセルロース) 水溶液を添加し、練合、造粒 (押し出し造粒 孔径 0.5 ~ 1 mm) したのち、乾燥する。得られた
- 15 乾燥顆粒を振動ふるい (12 / 60 メッシュ) で篩過し顆粒剤を得る。

#### 製剤例 2

以下の成分を含有するカプセル充填用散剤を製造する。

成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
	乳糖	79 mg
20	コーンスターチ	10 mg
	<u>ステアリン酸マグネシウム</u>	<u>1 mg</u>

100 mg

- 式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチは 120 メッシュのふるいに通す。これらとステアリン酸マグネシウムを V
- 25 型混合機にて混合する。10 倍散 100 mg を 5 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

#### 製剤例 3

以下の成分を含有するカプセル充填用顆粒剤を製造する。

5	成分	式 (I) で表わされる化合物	15 mg
		乳糖	90 mg
		コーンスターチ	42 mg
		HPC-L	3 mg
			150 mg

式 (I) で表わされる化合物、乳糖を 60 メッシュのふるいに通す。コーンスターチを 120 メッシュのふるいに通す。これらを混合し、混合末に HPC-L 溶液を添加して練合、造粒、乾燥する。得られた乾燥顆粒を整粒後、その 150 mg を 4 号硬ゼラチンカプセルに充填する。

#### 製剤例 4

以下の成分を含有する錠剤を製造する。

15	成分	式 (I) で表わされる化合物	10 mg
		乳糖	90 mg
		微結晶セルロース	30 mg
		CMC-Na	15 mg
		ステアリン酸マグネシウム	5 mg
			150 mg

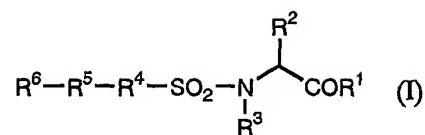
式 (I) で表わされる化合物、乳糖、微結晶セルロース、CMC-Na (カルボキシメチルセルロース ナトリウム塩) を 60 メッシュのふるいに通し、混合する。混合末にステアリン酸マグネシウム混合し、製錠用混合末を得る。本混合末を直打し、150 mg の錠剤を得る。

#### 産業上の利用可能性

25 本発明に係るスルホンアミド誘導体は、マトリックスメタロプロテアーゼ阻害作用、特に複数の MMP に対して強い阻害作用を有し、MMP を起因とする疾患の治療または予防剤として有効に機能し得ることを見出した。

## 請求の範囲

## 1. 一般式 (I) :



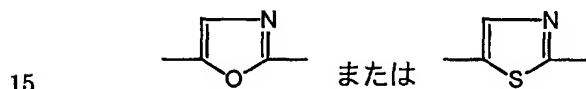
5 (式中、 $\text{R}^1$ は $\text{NHOH}$ 、ヒドロキシ、または低級アルキルオキシ；

$\text{R}^2$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

10  $\text{R}^3$ は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアリールまたは置換されていてもよいヘテロアリールアルキル；

$\text{R}^4$ は置換されていてもよいアリレン、または置換されていてもよいヘテロアリレン；

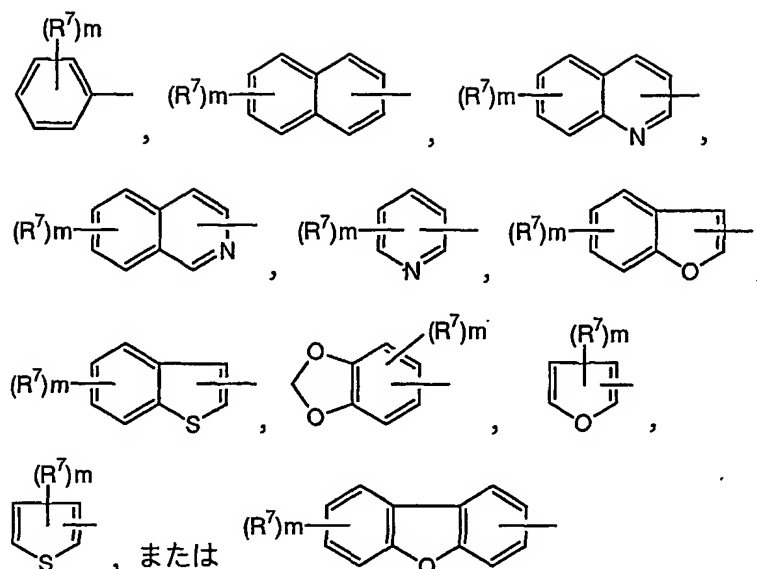
$\text{R}^5$ は式：



で表わされる基；

$\text{R}^6$ は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、または置換されていてもよい非芳香族複素環基；ただし、 $\text{R}^4$ がチオフェン-2,5-ジイルおよび $\text{R}^6$ が置換されていてもよいフェニルである場合は、 $\text{R}^5$ はチアゾール-2,5-ジイルである)で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

2.  $\text{R}^6$ が式：



(R<sup>7</sup>はそれぞれ独立して水素原子、ハロゲン、低級アルキル、シクロアルキル、低級アルケニル、低級アルキニル、低級アルキルオキシ、低級アルケニルオキシ、低級アルキルチオ、ハロ低級アルキル、ヒドロキシ、カルボキシ、低級アルキル

5 オキシカルボニル、カルバモイル、アシル、ニトロ、シアノ、または置換されていてもよいアミノ；

mは0、1、2、または3)で表わされる基である請求の範囲第1項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10 3. R<sup>1</sup>がヒドロキシである請求の範囲第1項または第2項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

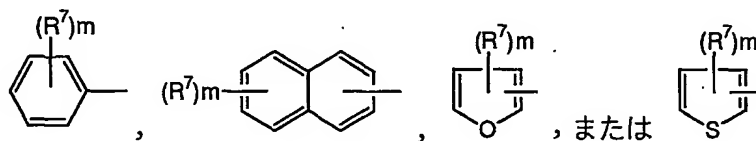
4.  $R^2$ がカルボキシ、カルバモイルもしくは低級アルキルチオで置換されていて  
もよい低級アルキル、ヒドロキシで置換されていてよいアリール、ヒドロキシ  
15 で置換されていてよいアラールキル、またはヒドロキシで置換されていてよい  
ヘテロアリーールアルキル、または水素原子である請求の範囲第1項または第2項  
記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許  
容される塩、またはそれらの溶媒和物。

5.  $R^2$ が水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、ベンジル、インドール-3-イルメチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、2-メチルチオエチル、4-ヒドロキシベンジル、または(5-ヒドロキシ-インドール-3-イル)メチルである請求の範囲第4項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

6.  $R^3$ が水素原子である請求の範囲第1項または第2項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

7.  $R^4$ が1, 4-フェニレンまたは2, 5-チオフェンジイルである請求の範囲第1項または第2項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

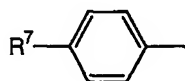
8.  $R^6$ が式：



(式中、 $R^7$ およびmは前記と同意義)

15. で表わされる基である請求の範囲第2項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

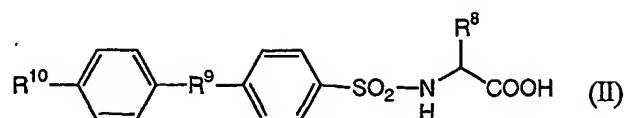
9.  $R^6$ が式：



( $R^7$ は前記と同意義)

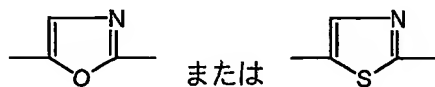
20. で表わされる基である請求の範囲第8項記載の化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

10. 一般式 (II) :



(式中、R<sup>8</sup>は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、2-メチルチオエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、またはインドール-3-イルメチル；

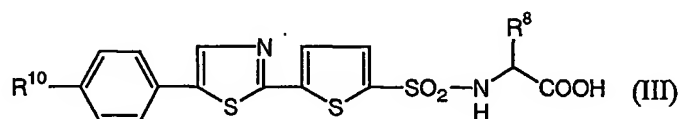
5 R<sup>9</sup>は式：



で表わされる基；

R<sup>10</sup>は水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、アシル、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキシ)で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

11. 一般式 (III)：



(式中、R<sup>8</sup>は水素原子、メチル、イソプロピル、イソブチル、カルボキシメチル、カルボキシエチル、2-メチルチオエチル、ベンジル、4-ヒドロキシベンジル、またはインドール-3-イルメチル；

R<sup>10</sup>は水素原子、ハロゲン、低級アルキル、低級アルキルオキシ、ハロ低級アルキル、アシル、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアミノ、またはヒドロキシ)で示される化合物、その光学活性体、そのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容される塩、またはそれらの溶媒和物。

12. 請求の範囲第1～11項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有する医薬組成物。

13. 請求の範囲第1～11項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するメタロプロテアーゼ阻害剤。

14. 請求の範囲第1～11項のいずれかに記載の化合物を有効成分として含有するマトリックスメタロプロテアーゼ阻害剤。

5 15. メタロプロテアーゼに起因または関連する疾患を治療するための医薬を製造するための請求の範囲第1～11項のいずれかに記載の化合物の使用。

16. 請求の範囲第1～11項のいずれかに記載の化合物の治療上の効果を示す量を人を含む哺乳動物に投与することからなる、哺乳動物のメタロプロテアーゼに起因または関連する疾患を治療する方法。